

12

Int. Cl.<sup>3</sup>: **C 07 D 501/36**, **C 07 D 501/04**  
// **C07C131/00**

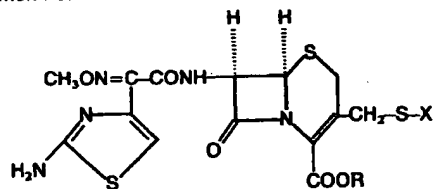
② Anmeldetag: 18.11.80

⑦ Anmelder: F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO.  
Aktiengesellschaft, CH-4002 Basel (CH)

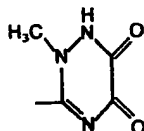
**(72)** Erfinder: Montavon, Marc, Dr., Realpstrasse 72,  
CH-4054 Basel (CH)  
Erfinder: Reiner, Roland, Dr., Rheinfelderstrasse 8,  
CH-4058 Basel (CH)

74 Vertreter: Lederer, Franz, Dr. et al, Patentanwälte Dr. Franz Lederer Reiner F. Meyer Lucile-Grahn-Strasse 22, D-8000 München 80 (DE)

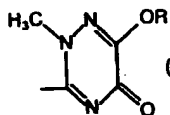
**57 Verfahren zur Herstellung von Acylderivaten der allgemeinen Formel**



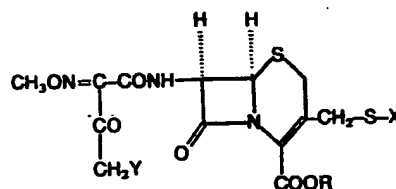
**in der X eine der Gruppen**



(a)



(b)



In der X und R die oben gegebene Bedeutung haben und Y ein Halogenatom darstellt, oder ein Salz dieser Verbindung mit Thioharnstoff umgesetzt und erwünschtenfalls eine erhaltene Verbindung der Formel I in ein Salz oder Hydrat bzw. ein Hydrat dieses Salzes überführt.

Die Ausgangsprodukte und ihre Herstellung sind auch Teil der Erfindung.

bedeutet und R Wasserstoff oder eine leicht hydrolysierebare Ester- bzw. Äthergruppe darstellt, sowie von Salzen dieser Verbindungen und Hydraten dieser Verbindungen bzw. Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Halogenid der allgemeinen Formel

RAN 4410/138

**BEZEICHNUNG GEÄNDERT**  
**siehe Titelseite**

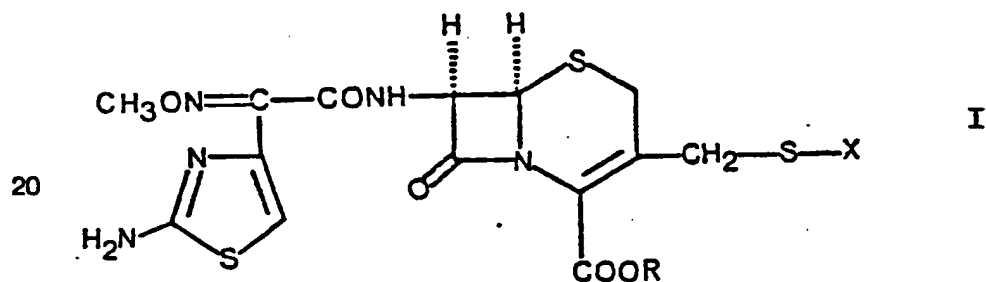
5

Verfahren zur Herstellung von Acylderivaten  
und Zwischenprodukte zu dessen Durchführung.

10

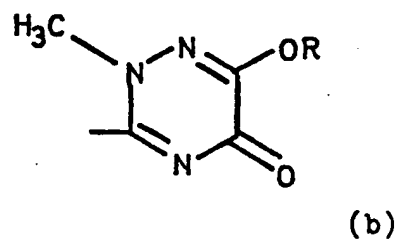
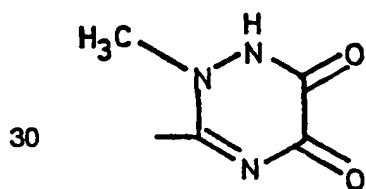
Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren  
zur Herstellung von neuen Acylderivaten und zwar von Ce-  
phalosporinderivaten der allgemeinen Formel

15



25

in der X eine der Gruppen



Mn/ 22.8.80

35

bedeutet und R Wasserstoff oder eine leicht hydrolysierbare Ester- bzw. Aethergruppe darstellt, sowie von Salzen dieser Verbindungen und Hydraten dieser Verbindungen bzw. Salze.

5

Falls R in der Gruppe (b) Wasserstoff darstellt, liegt diese Gruppe in tautomerem Gleichgewicht mit der Gruppe (a) vor.

- 10 Als leicht hydrolysierbare Estergruppen R in den Verbindungen der Formel I sind R-Gruppen an der Carboxylfunktion zu verstehen, welche in Form einer leicht hydrolysierbaren Estergruppe vorliegen. Beispiele solcher Estergruppen, die herkömmlicher Art sein können, sind
- 15 niederes Alkanoyloxyalkyl, z.B. Acetoxymethyl, Pivaloyloxymethyl, 1-Acetoxyäthyl und 1-Pivaloyloxyäthyl; niederes Alkoxy-carbonyloxyalkyl, z.B. Methoxycarbonyloxymethyl, 1-Aethoxycarbonyloxyäthyl und 1-Isopropoxycarbonyloxyäthyl; Lactonylreste, z.B. Phthalidyl und Thiophthalidyl;
- 20 lidyl; niederes Alkoxymethyl, z.B. Methoxymethyl; und niederes Alkanoylaminomethyl, z.B. Acetamidomethyl.

- Als leicht hydrolysierbare Aethergruppen R in den Verbindungen der Formel I sind R-Gruppen an der enolischen Funktion der 2,5-Dihydro-6-hydroxy-2-methyl-5-oxo-
- 25 as-triazin-3-ylgruppe (b) zu verstehen, welche in Form einer leicht hydrolysierbaren Aethergruppe vorliegen. Als Aethergruppen kommen die gleichen Gruppen in Betracht, wie sie oben bereits für die leicht hydrolysierbaren Estergruppen erwähnt wurden. Vertreter solcher Aether sind
- 30 also beispielsweise die niederen Alkanoyloxyalkyläther, z.B. der Acetoxymethyl-, Pivaloyloxymethyl-, 1-Acetoxyäthyl- und 1-Pivaloyloxyäthyläther; die niederen Alkoxy-carbonyloxyalkyläther, z.B. der Methoxycarbonyloxymethyl-,
- 35 1-Aethoxycarbonyloxyäthyl- und 1-Isopropoxycarbonyloxyäthyläther; die Lactonyläther, z.B. der Phthalidyl- und Thiophthalidyläther; die niederen Alkoxymethyläther, z.B.

der Methoxymethyläther; und die niederen Alkanoylamino-methyläther, z.B. der Acetamidomethyläther.

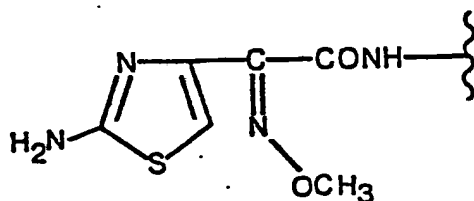
Beispiele von Salzen der Verbindungen der Formel  
5 I sind Alkalimetallsalze, wie das Natrium- und Kaliumsalz; das Ammoniumsalz; Erdalkalimetallsalze, wie das Calciumsalz; Salze mit organischen Basen, wie Salze mit Aminen, z.B. Salze mit N-Aethyl-piperidin, Procain, Dibenzylamin, N,N'-Dibenzyläthyläthylendiamin, Alkylaminen  
10 oder Dialkylaminen, sowie Salze mit Aminosäuren, wie z.B. Salze mit Arginin oder Lysin. Die Salze können Monosalze oder auch Disalze sein. Die zweite Salzbildung kann in Verbindungen mit dem Hydroxyrest der 2,5-Dihydro-6-hydroxy-2-methyl-5-oxo-as-triazin-3-ylgruppe auftreten.

15

Die Verbindungen der Formel I bilden ebenfalls Additionssalze mit organischen oder anorganischen Säuren. Beispiele solcher Salze sind Hydrohalogenide, beispielsweise Hydrochloride, Hydrobromide, Hydrojodide, sowie  
20 andere Mineralsäuresalze, wie Sulfate, Nitrate, Phosphate und dgl., Alkyl- und Mono-arylsulfonate, wie Aethansulfonate, Toluolsulfonate, Benzolsulfonate und dgl., und auch andere organische Säuresalze, wie Acetate, Tartrate, Maleate, Citrate, Benzoate, Salicylate, Ascorbate und  
25 dgl.

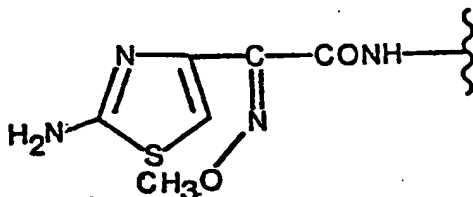
Die Verbindungen der Formel I (einschliesslich deren Salze, leicht hydrolysierbare Ester und Aether) können hydratisiert sein. Die Hydratisierung kann im Zuge des  
30 Herstellungsverfahrens erfolgen oder allmählich als Folge hygroskopischer Eigenschaften eines zunächst wasserfreien Produktes auftreten.

Die erfindungsgemässen Produkte können in der syn-iso-  
35 meren Form (Z-Form)



5

oder in der anti-isomeren Form (E-Form)



10

bzw. als Gemische dieser beiden Formen vorliegen. Bevorzugt ist die syn-isomere Form bzw. Gemische, in denen die syn-isomere Form überwiegt.

Bevorzugte Produkte sind

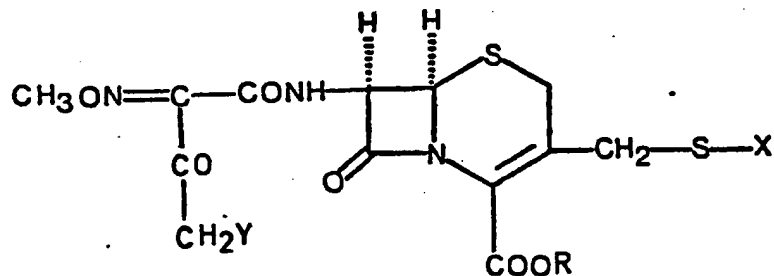
20

(6R,7R)-7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-(Z-methoxyimino)-acetamido]-3-[[2,5-dihydro-6-hydroxy-2-methyl-5-oxo-as-triazin-3-yl)thio]-methyl/-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-en-2-carbonsäure und deren Salze sowie die entsprechenden Hydrate.

25

Die obigen Acylderivate werden erfindungsgemäss dadurch hergestellt, dass man ein Halogenid der allgemeinen Formel

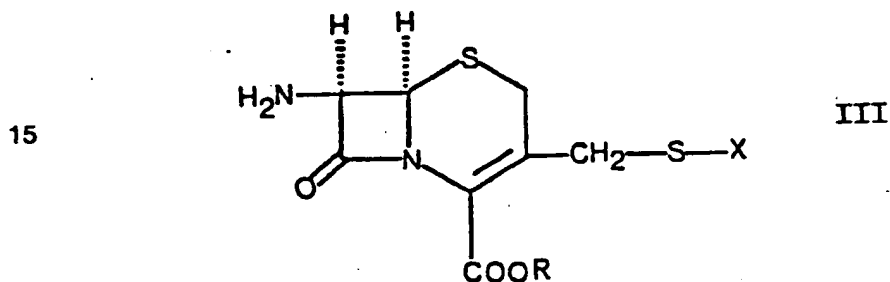
30



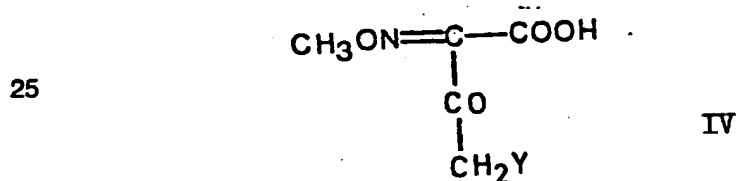
35

in der X und R die oben gegebene Bedeutung haben  
und Y ein Halogenatom darstellt,  
oder ein Salz dieser Verbindung mit Thioharnstoff umgesetzt  
und erwünschtenfalls eine erhaltene Verbindung der Formel  
5 I in ein Salz oder Hydrat bzw. ein Hydrat dieses Salzes  
überführt.

Das erfindungsgemäss eingesetzte Halogenid der Formel  
II kann z.B. durch ein Verfahren hergestellt werden, wel-  
10 ches dadurch gekennzeichnet ist, dass man ein primäres  
Amin der allgemeinen Formel



20 in der X und R die oben gegebene Bedeutung haben,  
mit einer halogenierten Carbonsäure der allgemeinen Formel



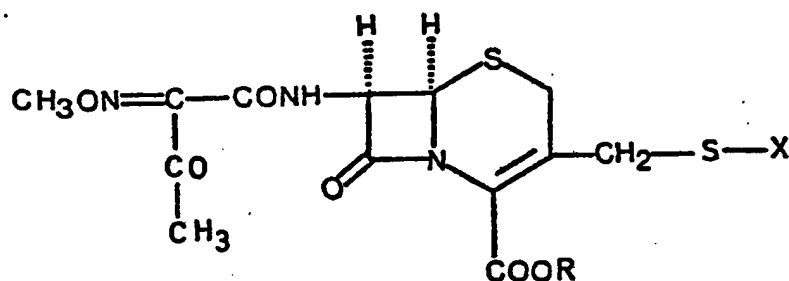
30 in der Y ein Halogenatom darstellt,  
oder mit einem reaktionsfähigen Derivat dieser Verbin-  
dung umgesetzt. Die halogenierte Carbonsäure der Formel  
IV wird entweder in freier Form eingesetzt in Gegenwart  
eines Kondensationsmittel, z.B. eines N,N'-disubstituier-  
35 ten Carbodiimides, wie N,N'-dicyclohexylcarbodiimid, oder  
einer Azolidverbindung, wie N,N'-Carbonyldiimidazol oder  
N,N'-Thionylidiimidazol oder auch in Form eines Säurehalo-

genids, wie des Säurechlorids oder -bromids, in Form eines Säureanhydrids, wie eines Säureanhydrids mit einem Kohlen-  
säuremonoester, z.B. mit Monomethyl- oder Monoisopropylcar-  
bonat, oder in Form eines aktivierten Esters, wie des  
5 p-Nitrophenylesters, 2,4-Dinitrophenylesters, N-Hydroxy-  
succinimidesters oder N-Hydroxyphthalimidesters. Die Reak-  
tion erfolgt im allgemeinen in einem inerten organischen  
Lösungsmittel, z.B. in einem halogenierten Kohlenwasser-  
stoff, wie Chloroform, Dichlormethan, Tetrachlorkohlen-  
10 stoff, in einem Aether, z.B. Tetrahydrofuran, Dioxan,  
in Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Wasser oder Mischun-  
gen davon. Die Reaktionstemperatur liegt vornehmlich im  
Bereich von etwa -50 bis +40°C, vorzugsweise bei etwa  
-10 bis +10°C.

15

Das erfindungsgemäss eingesetzte Halogenid der Formel  
II kann auch durch ein Verfahren hergestellt werden, wel-  
ches dadurch gekennzeichnet ist, dass man eine Verbindung  
der allgemeinen Formel

20



25

in der R die oben gegebene Bedeutung hat,  
30 halogeniert. Das hierbei verwendete Ausgangsprodukt der  
Formel V kann seinerseits durch ein Verfahren hergestellt  
werden, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass man das  
oben definierte primäre Amin der Formel III mit 3-Oxo-2-  
methoximinobuttersäure oder mit einem reaktionsfähigen  
35 Derivat dieser Verbindung umsetzt. Diese Umsetzung ver-  
läuft im Wesentlichen in der gleichen Weise wie die oben  
beschriebene Acylierung des primärenamins mit der halo-

genierten Carbonsäure der Formel IV bzw. mit einem reaktionsfähigen Derivat davon. Die Halogenierung des erhaltenen Acylierungsprodukts der Formel V führt zu den oben definierten Halogeniden der Formel II und erfolgt vorzugsweise durch Behandeln mit dem entsprechenden Halogen oder Thionylhalogenid, z.B. mit Chlor, Brom oder Sulfurylchlorid, bevorzugt in einem inerten Lösungsmittel, wie einem halogenierten Kohlenwasserstoff, z.B. Dichlormethan, Dichloräthan, Chloroform, Dichloräthylen, Tetrachlorkohlenstoff, oder einer niederen Alkancarbonsäure, wie Essigsäure, einem aromatischen Lösungsmittel wie Benzol oder Toluol. Die Reaktionstemperatur liegt im Allgemeinen zwischen etwa 0°C und 60°C.

Die oben beschriebenen Zwischenprodukte der Formel II sowie deren Herstellung aus Vorprodukten der Formel III bzw. der Formel V sowie die Vorprodukte der Formel V und deren Herstellung ausgehend von Verbindungen der Formel III sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Die erfindungsgemässe Umsetzung des Halogenids der Formel II bzw. eines Salzes davon mit Thioharnstoff verläuft vorzugsweise in einem inerten Lösungsmittel, wie z.B. in einem niederen Alkanol, z.B. Aethanol, in einem niederen Keton, wie Aceton, in einem Aether, wie Tetrahydrofuran, Dioxan, in Dimethylformamid, Dimethylacetamid, in Wasser oder in Mischungen davon. Die Reaktionstemperatur liegt im allgemeinen im Bereich von etwa 0°C bis 60°C, vorzugsweise bei Zimmertemperatur. Als Halogenid der Formel II kann das Chlorid, Bromid, Fluorid oder Jodid eingesetzt werden, bevorzugt verwendet man das Chlorid oder das Bromid. Es kann die freie Säure der Formel II eingesetzt werden, wahlweise aber auch ein Salz davon, wobei die gleichen Salze wie die oben erläuterten Salze der Verbindungen der Formel I in Betracht kommen.



Die Herstellung der Salze und Hydrate der Verbindungen der Formel I bzw. der Hydrate dieser Salze kann in an sich bekannter Weise erfolgen, z.B. durch Umsetzung der Carbonsäure der Formel I mit einer äquivalenten Menge der gewünschten Base, zweckmässig in einem Lösungsmittel, wie Wasser oder in einem organischen Lösungsmittel, wie Aethanol, Methanol, Aceton und anderen mehr. Bei Verwendung eines zweiten Äquivalents an Base erfolgt Salzbildung auch an einer allenfalls vorhandenen tautomeren Enolform (2,5-Dihydro-6-hydroxy-2-methyl-5-oxo-as-  
 5 triazin-3-ylgruppe X), wobei ein Disalz entsteht. Die Temperatur der Salzbildung ist nicht kritisch. Sie liegt im allgemeinen bei Raumtemperatur, kann aber auch leicht darüber oder darunter, etwa im Bereiche von 0°C bis +50°C,  
 10 sein.

Die Herstellung der Hydrate erfolgt zumeist automatisch im Zuge des Herstellungsverfahrens oder als Folge hygroscopischer Eigenschaften eines zunächst wasser-  
 20 freien Produktes. Zur gezielten Herstellung eines Hydrats kann ein ganz oder teilweise wasserfreies Produkt (Carbonsäure der Formel I bzw. Ester, Aether oder Salz davon) einer feuchten Atmosphäre, z.B. bei etwa +10°C bis +40°C, ausgesetzt werden.

25

Ein allenfalls erhaltenes syn/anti-Gemisch einer Verbindung der Formel I kann in die entsprechenden syn- und anti-Formen in üblicher Weise aufgetrennt werden, beispielsweise durch Umkristallisation oder durch chroma-  
 30 tographische Methoden unter Verwendung eines geeigneten Lösungsmittels bzw. Lösungsmittelgemisches.

Die Verbindungen der Formel I sowie die entsprechenden Salze bzw. die Hydrate dieser Produkte sind antibio-  
 35 tisch, insbesondere bakterizid wirksam. Sie besitzen ein breites Wirkungsspektrum gegen Gram-positive und Gram-negative Mikroorganismen, einschliesslich  $\beta$ -Lactamase bildende Staphylokok-

ken und verschiedene  $\beta$ -Lactamase-bildende Gram-negative Bakterien, wie z.B. *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Serratia marcescens*, *Proteus*- und *Klebsiella*-Spezies.

5

Die Verbindungen der Formel I sowie die entsprechenden leicht hydrolysierbaren Ester, Aether und Salze bzw. die Hydrate dieser Produkte können zur Behandlung und Prophylaxe von Infektionskrankheiten verwendet werden. Für den Erwachsenen kommt eine Tagesdosis von etwa 0,1 g bis etwa 2 g in Betracht. Die parenterale Verabreichung der erfindungsgemässen Verbindungen ist besonders bevorzugt.

15

Zum Nachweis der antimikrobiellen Wirksamkeit der erwähnten Produkte wurde die Aktivität in vitro (Mindesthemmkonzentration in  $\mu\text{g/ml}$ ) ermittelt für (6R,7R)-7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-(Z-methoxyimino)acetamido]-3-/[ (2,5-dihydro-6-hydroxy-2-methyl-5-oxo-as-triazin-3-yl)thio]-methyl/-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carbonsäure (nachstehend mit A bezeichnet), einen repräsentativen Vertreter der erfindungsgemäss erhältlichen Verfahrensprodukte. Das Ergebnis ist in der nachstehenden Tabelle zusammengefasst:

25

30

35

	Testorganismen	A
5	Haemophilus influenzae Stamm 1	0,08
	Stamm 2	0,005
	Stamm 3	0,005
	Stamm 4	0,005
	Stamm 5	0,0025
10	Stamm 6	0,0025
	Stamm 7	0,0025
	Klebsiella pneumoniae	1,2
15	Escherichia coli Stamm 1	0,02
	Stamm 2	0,6
	Proteus mirabilis Stamm 1	<0,01
	Stamm 2	<0,01
20	Proteus vulgaris	<0,01
	Proteus rettgeri	<0,01
25	Staphylococcus aureus Stamm ATCC 6538	2,5
	Penicillin-resistenter Stamm	2,5

30

35

Testorganismen	A
<div data-bbox="232 457 256 489">5</div> <div data-bbox="232 678 256 709">10</div> Pseudomonas aeruginosa    Stamm 1 Stamm 2 Stamm 3 Stamm 4 Stamm 5 Stamm 6 Stamm 7	0,3 10 2,5 5 5 10 5
Serratia marcescens	0,08

15        Die antibakterielle Wirkung in vivo wurde wie folgt ermittelt:

Gruppen von 5 Mäusen werden mit einer wässrigen Suspension von Escherichia coli intraperitoneal infiziert. Dreimal, d.h. 1 Stunde, 2 1/2 Stunden und 4 Stunden nach der Infektion, wird die Prüfsubstanz in physiologischer Kochsalzlösung subcutan appliziert. Die Zahl der überlebenden Tiere wird am 4. Tag bestimmt. Es werden verschiedene Dosierungen appliziert, und durch Interpolation wird diejenige Dosis bestimmt, bei der 50 o/o der Versuchstiere überleben (CD<sub>50</sub>, mg/kg).

30

35

Prüfsubstanz	A
CD <sub>50</sub> , mg/kg	0,005

Toxizität

Prüfsubstanz	A
LD <sub>50</sub> , mg/kg i.v.	250-500
s.c.	>4000
p.o.	>5000

Die erfindungsgemäss erhältlichen Produkte können als Heilmittel z.B. in Form pharmazeutischer Präparate Verwendung finden, welche sie oder ihre Salze in Mischung mit einem für die enterale oder parenterale Applikation geeigneten pharmazeutischen, organischen oder anorganischen inerten Trägermaterial, wie z.B. Wasser, Gelatine, Gummi arabicum, Milchzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykole, Vaseline, usw. enthalten. Die pharmazeutischen Präparate können in fester Form, z.B. als Tabletten, Dragées, Suppositorien, Kapseln; oder in flüssiger Form, z.B. als Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen, vorliegen. Gegebenenfalls sind sie sterilisiert und bzw. oder enthalten Hilfsstoffe, wie Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netz- oder Emulgiermittel, Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes, Anaesthetica oder Puffer. Sie können auch noch andere therapeutische wertvolle Stoffe enthalten. Die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bzw. Hydrate kommen vorzugsweise für die parenterale Applikation in Betracht und werden zu diesem Zweck bevorzugt als Lyophilisate oder Trockenpulver zur Verdünnung mit üblichen Agenzien, wie Wasser oder isotonische Kochsalzlösung, zubereitet. Die leicht hydrolysierbaren Ester bzw. Äther der Verbindungen der Formel I und ihre Salze bzw. Hydrate kommen auch für die enterale Verabreichung in Betracht.

Beispiel 1

28,8 g (6R,7R)-7-/4-Brom-2-[(Z)-methoxyimino]ace-  
toacetamido/-3-/[(2,5-dihydro-6-hydroxy-2-methyl-5-oxo-  
5 as-triazin-3-yl)thio]methyl/-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo  
[4.2.0]oct-2-en-2-carbonsäure werden in 400 ml absolu-  
tem Aethanol gelöst. Die Lösung wird mit 7,6 g Thioharn-  
stoff versetzt. Nach 15-20 Minuten Rühren bei 25°C be-  
ginnt aus der orangen Lösung das Reaktionsprodukt als  
10 Hydrobromid zu kristallisieren. Nach 1 1/2 Stunden Rühren  
wird letzteres abgenutscht, nacheinander mit 200 ml Al-  
kohol und 200 ml tiefsiedendem Petroläther gewaschen,  
und über Nacht im Hochvakuum bei 35-40°C getrocknet. Man  
erhält 22 g praktisch farbloses Hydrobromid. Dieses wird  
15 in einem Gemisch von 110 ml Wasser und 110 ml Aceton  
zusammen mit 15,7 g Natriumacetat-trihydrat gelöst. Zu  
dieser Lösung werden 140 ml Aceton bis zur leichten Trübung  
hinzugefügt. Kurz darauf beginnt das Reaktionsprodukt  
zu kristallisieren. Das Gemisch wird 30 Minuten gerührt,  
20 danach werden während weiteren 30 Minuten 180 ml Aceton  
zugetropft, wobei die Kristallisation vervollständigt  
wird. Das Reaktionsprodukt wird abgenutscht, nacheinander  
mit 250 ml 85o/oigem wässrigem Aceton, 250 ml Aceton und  
250 ml tiefsiedendem Petroläther gewaschen und schlies-  
25 slich im Vakuum bei 25°C getrocknet. Man erhält 19,6 g  
(59,3 o/o d.Th.) praktisch farbloses Dinatriumsalz der  
(6R,7R)-7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-(Z-methoxyimino)ace-  
tamido]-3-/[(2,5-dihydro-6-hydroxy-2-methyl-5-oxo-as-tria-  
zin-3-yl)thio]-methyl/-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-  
30 en-2-carbonsäure, welches aus Wasser-Aceton umkristal-  
lisiert wird. Man erhält 17,3 g (52,3 o/o d.Th.) Rein-  
substanz mit  $[\alpha]_D^{25} = -150,8^\circ$  (c = 1 in Wasser).  
1H-NMR-Spektrum in DMSO-d<sub>6</sub> (δ-Werte in ppm, s = Singlett,  
d = Dublett, q = Quartett, b = breit; J = Kopplungskons-  
35 tante in Hz; Protonenzahl in Klammern): 3,47 (N-CH<sub>3</sub>) (s)  
(3), 3,49 (2-CH<sub>2</sub>) (AB-q/Zentrierungswert; J<sub>gem</sub> = ~ 18 Hz)  
(2), 3,85 [= N-CH<sub>3</sub>, (Z)] (s) (3), 4,37 (3-CH<sub>2</sub>-S) (AB-q/Zen-

trierungswert;  $J_{\text{gem}} = 12,5 \text{ Hz}$ ) (2), 5,04 (H-6) (d,  $J_{\text{H-6,H-7}} = 4,5 \text{ Hz}$ ) (1), 5,59 (H-7) (q,  $J_{\text{H-7,NH}} = 8 \text{ Hz}$ ,  $J_{\text{H-7,H-6}} = 4,5 \text{ Hz}$ ) (1), 6,75 (Thiazolyl-H) (s) (1), 7,29 ( $-\text{NH}_2$ ) (b) (2), 9,52 ( $-\text{CO-NH-}$ ) (d,  $J_{\text{NH,H-7}} = 8 \text{ Hz}$ ) (1).

5

Die als Ausgangsverbindung eingesetzte (6R,7R)-7-/4-Brom-2-[(Z)-methoxyimino]acetoacetamido/-3-/[(2,5-dihydro-6-hydroxy-2-methyl-5-oxo-as-triazin-3-yl)thio]methyl/-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-car-  
10 bonsäure kann wie folgt hergestellt werden:

592,1 g Acetessigsäure-tert.-butylester werden in 560 ml Eisessig gelöst. Zu dieser Lösung wird bei 5-10°C während 2 1/2 Stunde eine Lösung von 290,6 g Natriumni-  
15 trit in 655 ml Wasser getropft. Die entstandene gelbe Suspension wird 30 Minuten bei 20°C gerührt, mit 940 ml Wasser versetzt und weitere 2 Stunden gerührt. Das Gemisch wird mit 900 ml Wasser und 900 g Eis versetzt und im Aus-  
rührgefäß dreimal mit je 1 l Aethylacetat extrahiert.  
20 Die vereinigten Aethylacetatextrakte werden dreimal mit je 1 l Wasser gewaschen, dann mit 5 l Wasser versetzt und mit Natriumhydrogencarbonat der pH-Wert auf 6,8 gestellt. Nach dem Abtrennen der wässrigen Phase wird noch einmal mit Wasser gewaschen. Danach wird die Aethylacetat-  
25 lösung über Natriumsulfat getrocknet und am Vakuum bei 40°C eingedampft. Man erhält (Z)-2-Hydroxyimino-3-oxo-buttersäure-tert.-butylester als gelbes Oel, das noch 9 Stunden am Hochvakuum bei 40°C getrocknet wird. Die Ausbeute beträgt 626,65 g (89,2 o/o d.Th.).

30

626,65 g (Z)-2-Hydroxyimino-3-oxo-buttersäure-tert.-butylester werden in 2,86 l Aceton gelöst. Die Lösung wird auf 5°C abgekühlt und portionenweise mit 703,5 g Kaliumcarbonat versetzt. Zur gelben Suspension werden  
35 dann ohne Kühlung während 1 Stunde 322 ml Dimethylsulfat hinzugetropft, wobei die Temperatur des Gemisches nicht über 25°C steigen soll. Die hellbeige Suspension

wird bei 20-25°C ca. 4 Stunden gerührt, bis dünnschicht-  
chromatographisch kein Ausgangsmaterial mehr nachgewie-  
sen wird. Danach wird das Gemisch auf 7 l Wasser gegossen  
und dreimal mit je 1 l Aethylacetat extrahiert. Die ver-  
einigten Aethylacetatextrakte werden dreimal mit je 1 l  
Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am  
Vakuum bei 40°C eingedampft. Das verbleibende, gelbe Oel  
wird noch 6 Stunden am Hochvakuum bei 40°C getrocknet  
und anschliessend destilliert. Man erhält 577 g (Z)-  
2-Methoxyimino-3-oxo-buttersäure-tert.-butylester (85,6 o/o  
d.Th.) als gelbes Oel mit einem Siedepunkt von 57°C bei  
0,02 mm Hg. <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum in CDCl<sub>3</sub> (δ-Werte in ppm,  
s = Singlett, Protonenzahl in Klammern): 1,55 [-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]  
(s) (9), 2,36 (CH<sub>3</sub>-CO) (s) (3), 4,01 [= N<sup>OCH</sup><sub>3</sub>, (Z)] (s)  
(3).

86 g (Z)-2-Methoxyimino-3-oxo-buttersäure-tert.-butyl-  
ester werden in 400 ml Trifluoressigsäure gelöst. Die  
Lösung wird 1 Stunde bei 25°C stehen gelassen, danach  
am Vakuum bei 35°C eingedampft. Der ölige Rückstand wird  
aus Aether/Petroläther kristallisiert. Man erhält 50 g  
(80,6 o/o d.Th.) gelbliche, wasserlösliche (Z)-2-  
Methoxyimino-3-oxo-buttersäure vom Smp. 80-85°C.  
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum in CDCl<sub>3</sub> (δ-Werte in ppm, s = Singlett,  
Protonenzahl in Klammern): 2,43 (CH<sub>3</sub>-CO) (3), 4,14  
[= N<sup>OCH</sup><sub>3</sub>, (Z)] (s) (3), 10,47 (OH) (s) (1).

145 g (Z)-2-Methoxyimino-3-oxo-buttersäure werden  
in 1000 ml alkohol- und wasserfreiem Dichlormethan gelöst.  
Zu dieser Lösung werden 10 ml 30 o/oige Bromwasserstoff-  
säure in Eisessig gegeben. Dann wird während ca. 2 Stun-  
den eine Lösung von 37,5 ml Brom in 112,5 ml Dichlorme-  
than zugetropft, wobei die Temperatur des Reaktionsge-  
misches mittels leichter Kühlung auf 20-25°C gehalten  
wird. Nun wird zur Entfernung von HBr aus dem Reaktions-  
gemisch heftig Stickstoff durchgeblasen. Anschliessend  
werden nacheinander 250 g Eis, 250 ml Wasser und 2 l Aether



zugegeben. Die wässrige Phase wird abgetrennt und verworfen. Die organische Phase wird mit 250 ml Wasser und 250 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Es  
 5 verbleiben 170 g braunes Öl, das aus Tetrachlorkohlenstoff kristallisiert wird. Man erhält 100 g (44,6 o/o d.Th.) praktisch farblose (Z)-4-Brom-2-methoxyimino-3-oxo-buttersäure <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum in CDCl<sub>3</sub> (δ-Werte in ppm, s = Singlett, Protonenzahl in Klammern): 4,24' [= N<sup>OCH<sub>3</sub></sup>,  
 10 (Z)] (s) (3), 4,41 (-CH<sub>2</sub>-) (s) (2), 11,00 (OH) (s) (1).

37,1 g (7R)-7-Amino-3-desacetoxy-3-[(2,5-dihydro-6-hydroxy-2-methyl-5-oxo-as-triazin-3-yl)-thio]-cephalosporansäure werden in 800 ml Essigester suspendiert  
 15 und mit 100 ml N,O-Bis-(trimethylsilyl)-acetamid versetzt. Das Gemisch wird unter Feuchtigkeitsausschluss 30 Minuten bei 25°C gerührt, wobei eine hellgelbe Lösung entsteht. Dieser auf -10°C gekühlten Lösung wird eine Lösung von (Z)-4-Brom-2-methoxyimino-3-oxo-buttersäure-  
 20 chlorid, welches aus 22,4 g (Z)-4-Brom-2-methoxyimino-3-oxo-buttersäure in 300 ml alkohol- und wasserfreiem Dichlormethan und 20,8 g Phosphorpentachlorid bei 8-10°C hergestellt worden war, während 30 Minuten bei minus 10 bis 0°C zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 30 Minuten  
 25 bei 0-5°C und 1 Stunde bei 25°C gerührt. Es werden 1 l Essigester und 500 ml Wasser unter Rühren hinzugefügt. Die wässrige Phase und die harzige Zwischenschicht werden verworfen. Die organische Phase wird sechsmal mit je 500 ml  
 30 Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und am Vakuum bei 40°C auf ein Volumen von 200 ml eingeengt. Dieses orange gefärbte Konzentrat wird unter Rühren zu 1,8 l Äther getropft, wobei das Reaktionsprodukt amorph ausfällt. Dieses wird abgenutscht, nacheinander mit 1 l Äther und 1 l tiefsiedendem Petroläther gewaschen und  
 35 über Nacht im Vakuum bei 35°C getrocknet. Man erhält 37,2 g (64,4 o/o d.Th.) (6R,7R)-7-/4-Brom-2-[(Z)-methoxyimino]acetoacetamido/-3-/[(2,5-dihydro-6-hydroxy-2-methyl-5-oxo-as-tri

azin-3-yl)thio]methyl/-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carbonsäure als beiges, amorphes Produkt mit  $[\alpha]_D^{25} = -223,1^\circ$  ( $c = 1$  in Methanol.  $^1\text{H-NMR-Spektrum}$  in  $\text{DMSO-d}_6$  ( $\delta$ -Werte in ppm, s = Singlett, d = Dublett, q = Quartett, b = breit; J = Kopplungskonstante in Hz; Protonenzahl in Klammern): 3,60 (N-CH<sub>3</sub>) (s) (3), 3,63 (2-CH<sub>2</sub>) (AB-q/Zentrierungswert;  $J_{\text{gem}} = 18$  Hz) (2), 4,07 [= N-CH<sub>3</sub>, (Z)] (s) (3), 4,25 (3-CH<sub>2</sub>-S) (AB-q/Zentrierungswert;  $J_{\text{gem}} = 13$  Hz) (2), 4,62 (Br-CH<sub>2</sub>-) (s) (2), 5,15 (H-6) (d,  $J_{\text{H-6,H-7}} = 5$  Hz) (1), 5,78 (H-7) (q,  $J_{\text{H-7,NH}} = 8$  Hz,  $J_{\text{H-7,H-6}} = 5$  Hz) (1), 9,47 (NH) (d,  $J_{\text{NH,H-7}} = 8$  Hz) (1), 11,12 (-COOH und -OH) (b) (2).

### Beispiel 2

15

Herstellung von Trockenampullen für die intramuskuläre Verabreichung:

Es wird in üblicher Weise ein Lyophilisat von 1 g des Dinatriumsalzes der (6R,7R)-7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-(Z-methoxyimino)acetamido]-3-[[2,5-dihydro-6-hydroxy-2-methyl-5-oxo-as-triazin-3-yl)thio]methyl/-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carbonsäure hergestellt und in eine Ampulle abgefüllt. Vor der Verabreichung wird das Lyophilisat mit 2,5 ml einer 20/oigen wässrigen Lidocainhydrochlorid-Lösung versetzt.

30

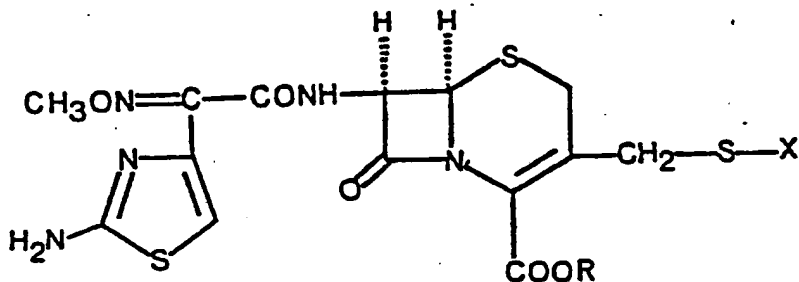
35

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Acylderivaten der  
allgemeinen Formel

5

10

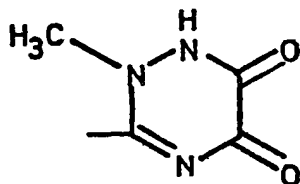


I

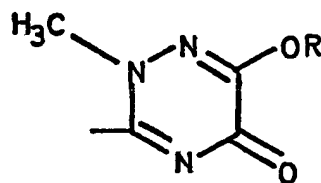
15

in der X eine der Gruppen

20



(a)

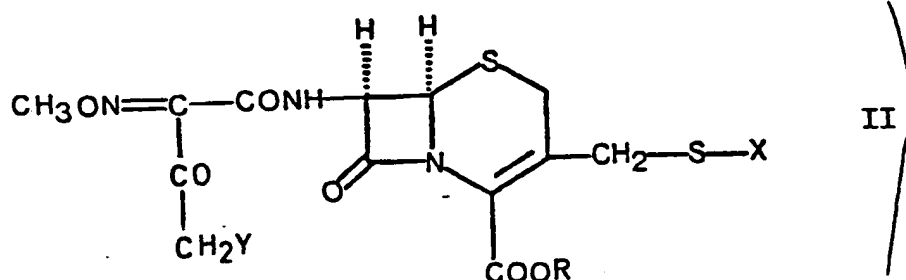


(b)

25

bedeutet und R Wasserstoff oder eine leicht hydro-  
lysierbare Ester- bzw. Aethergruppe darstellt,  
sowie von Salzen dieser Verbindungen und Hydraten die-  
ser Verbindungen bzw. Salze, dadurch gekennzeichnet, dass  
30 man ein Halogenid der allgemeinen Formel

35



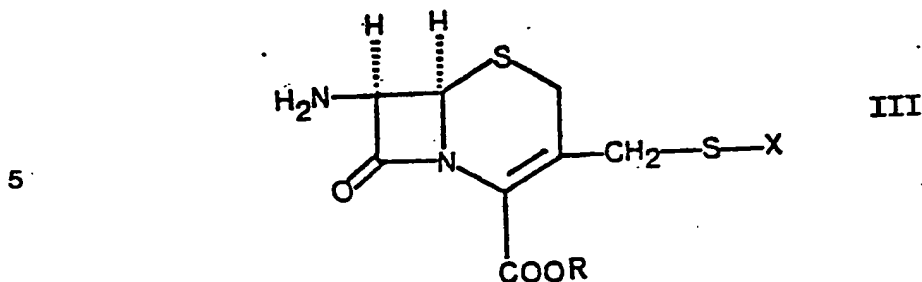
10 in der X und R die oben gegebene Bedeutung haben  
und Y ein Halogenatom darstellt,  
oder ein Salz dieser Verbindung mit Thioharnstoff umgesetzt  
und erwünschtenfalls eine erhaltene Verbindung der Formel  
I in ein Salz oder Hydrat bzw. ein Hydrat dieses Salzes  
15 überführt.

2. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von  
Endprodukten, worin R Wasserstoff darstellt, dadurch ge-  
kennzeichnet, dass man eine entsprechend substituierte  
20 Ausgangsverbindung der Formel II einsetzt.

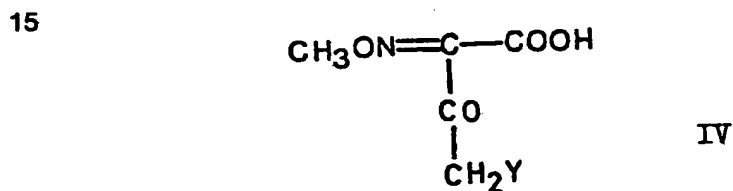
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekenn-  
zeichnet, dass man eine Ausgangsverbindung der Formel  
II einsetzt, worin Y Brom darstellt.  
25

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-3, dadurch  
gekennzeichnet, dass man die Ausgangsverbindung der For-  
mel II in der syn-Form (Z-Form) einsetzt.

30 5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-4, dadurch  
gekennzeichnet, dass man das Halogenid der Formel II durch  
Umsetzung eines primären Amins der allgemeinen Formel



10 in der X und R die in Anspruch 1 gegebene Bedeutung  
haben,  
mit einer halogenierten Carbonsäure der allgemeinen Formel



20

in der Y ein Halogenatom darstellt,  
oder mit einem reaktionsfähigen Derivat dieser Verbin-  
25 dung herstellt.

6. Verfahren nach Anspruch 5 zur Herstellung von  
Halogeniden der Formel II, worin R Wasserstoff darstellt,  
dadurch gekennzeichnet, dass man eine entsprechend sub-  
30 stituierte Ausgangsverbindung der Formel III einsetzt.

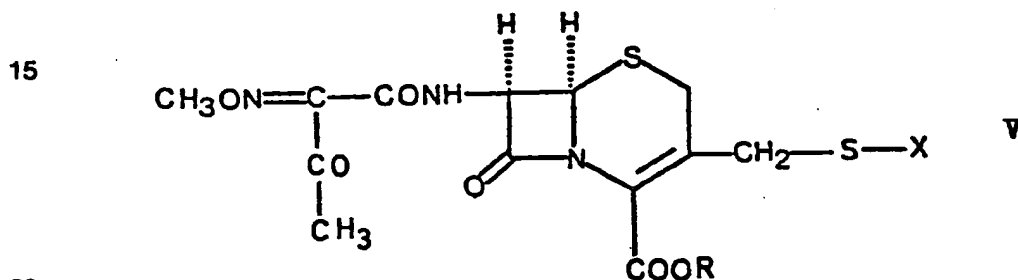
7. Verfahren nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekenn-  
zeichnet, dass man eine Ausgangsverbindung der Formel  
IV bzw. ein reaktionsfähiges Derivat davon einsetzt, worin  
35 Y Brom darstellt.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 5-7, dadurch gekennzeichnet, dass man die Ausgangsverbindung der Formel IV bzw. ein reaktionsfähiges Derivat dieser Verbindung in der syn-Form (Z-Form) einsetzt.

5

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 5-8, dadurch gekennzeichnet, dass man das Säurechlorid der halogenierten Carbonsäure der Formel IV einsetzt.

10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-4, dadurch gekennzeichnet, dass man das Halogenid der Formel II durch Halogenierung einer Verbindung der allgemeinen Formel

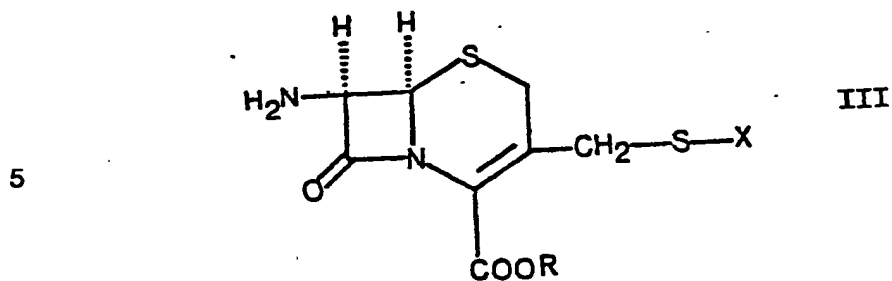


in der R die in Anspruch 1 gegebene Bedeutung hat, herstellt.

25 11. Verfahren nach Anspruch 10 zur Herstellung von Halogeniden der Formel II, worin R Wasserstoff darstellt, dadurch gekennzeichnet, dass man eine entsprechend substituierte Ausgangsverbindung der Formel V einsetzt.

30 12. Verfahren nach Anspruch 10 oder 11, dadurch gekennzeichnet, dass man die Ausgangsverbindung der Formel V in der syn-Form (Z-Form) einsetzt.

35 13. Verfahren nach einem der Ansprüche 10-12, dadurch gekennzeichnet, dass man die Verbindung der Formel V durch Umsetzung eines primären Amins der allgemeinen Formel



10        in der X und R die in Anspruch 1 gegebene Bedeutung  
           haben,  
           mit 3-Oxo-2-methoxyiminobuttersäure oder mit einem reaktionsfähigen Derivat dieser Verbindung herstellt.

15        14. Verfahren nach Anspruch 13 zur Herstellung von  
           Verbindungen der Formel V, worin R Wasserstoff darstellt,  
           dadurch gekennzeichnet, dass man eine entsprechend substituierte Ausgangsverbindung der Formel III einsetzt.

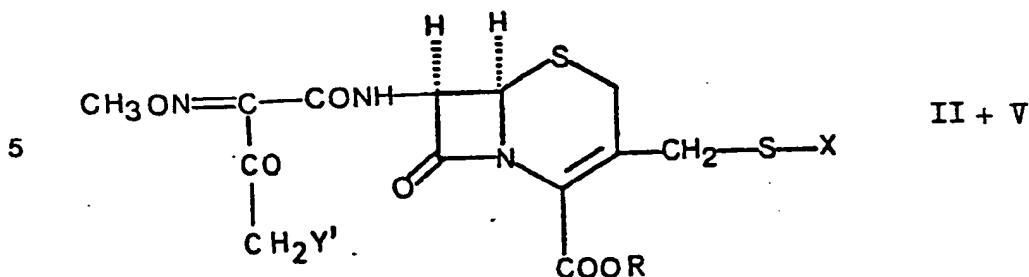
20        15. Verfahren nach Anspruch 13 oder 14, dadurch gekennzeichnet, dass man 3-Oxo-2-methoxyiminobuttersäurechlorid einsetzt.

25        16. Verfahren nach einem der Ansprüche 13-15, dadurch gekennzeichnet, dass man die 3-Oxo-2-methoxyiminobuttersäure bzw. ein reaktionsfähiges Derivat dieser Verbindung in der syn-Form (Z-Form) einsetzt.

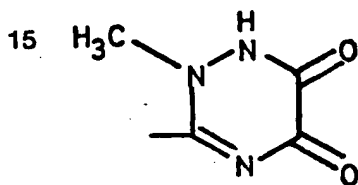
30

35

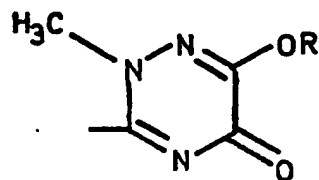
17. Verbindungen der allgemeinen Formel



10  
in der Y' Wasserstoff oder ein Halogenatom und X  
eine der Gruppen



(a)



(b)

20  
bedeutet und R Wasserstoff oder eine leicht hydro-  
lysierbare Ester-bzw. Aethergruppe darstellt,  
sowie deren Salze.

25  
18. Verbindungen gemäss Anspruch 17, dadurch gekenn-  
zeichnet, dass R Wasserstoff darstellt.

30  
19. Verbindungen gemäss Anspruch 17 oder 18, dadurch  
gekennzeichnet, dass Y' Brom darstellt.

35  
20. (6R,7R)/4-Brom-2-[(Z)-methoxyimino]acetoaceta-  
mido/-3-/[(2,5-dihydro-6-hydroxy-2-methyl-5-oxo-as-tria-  
zin-3-yl)thio]methyl/-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-  
2-en-2-carbonsäure und deren Salze.